Aus der Medizin. Klinik der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. Cobet).

Über Einflußnahme von Fokalherden auf die Reaktionsbereitschaft der Endstromgefäße

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

Lieselotte Brügge

aus Nordhausen

Halle/Saale 1939

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

DRESDEN und LEIPZIG 1939
Theodor Steinkopff, Verlagsbuchhandlung

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Ratschow
2. Berichterstatter: Professor Dr. Cobet

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juli 1939

Die Arbeit erscheint gleichzeitig in der **„Zeitschrift für Rheumaforschung“**, 2. Jahrg., Heft 11. Herausgegeben von Geh. Rat Dr. **P. Köhler, Bad Elster,** Prof. Dr. **R. Schoen, Göttingen,** und Dr. Dr. **H. Kaether, Berlin.** (Verlag von **Theodor Steinkopff,** Dresden und Leipzig.)

Buchdruckerei Albert Hille, Dresden N 6

Zahlreiche Mitteilungen über das Problem der Fokalinfektion haben immer wieder neue Zusammenhänge zwischen Fokus und Gesamtorganismus gezeigt. Kasuistische Beiträge haben die ursächliche Bedeutung der fokalen Infektion für eine große Zahl innerer Krankheiten nahegerückt, an welche die Lehre vom Streuherd anfangs nicht im entferntesten denken konnte. In der Gesamtaufstellung der durch Fokus bedingten Krankheiten, welche Kissling 1939 in seinem Wiesbadener Referat gab, fehlt eigentlich überhaupt keines der inneren Leiden, bei denen die fokale Bedingtheit nicht zum mindesten möglich wäre.

Die Herdinfektion ist durch Pässler 1909 in Deutschland in ihrer vollen Bedeutung herausgestellt worden, obwohl einzelne Autoren (Gürich) schon früher auf die Rolle chronischer Infektionsherde für die Entstehung einzelner Krankheiten sonst unbekannter Ätiologie hinwiesen. Solche Herde finden sich vor allem in Mandeln und Zähnen, außerdem in den Nasennebenhöhlen, Ohr, Mastoidzellen, Gallenblase, Appendix und Vagina. In diesen Herden leben pathogene Keime, namentlich Streptokokken. Die Frage, warum die Keime nicht früher oder später zugrunde gehen, sondern durch die zeitlich unbeschränkte Erhaltung ihrer Entwicklungsfähigkeit Anlaß zur Bildung chronischer Infektionsherde geben, beantwortet Pässler mit dem Hinweis auf die „toten Räume". Er versteht darunter Prädilektionsstellen für die Bildung chronischer Entzündungsherde, die dadurch gegeben sind, daß in ihnen kein lebendes Gewebe erhalten ist, also auch keine Abwehrkräfte in Aktion treten können. Die Frage, wann hängt ein krankhaftes Geschehen von einem Streuherd ab, entscheidet bis heute nur die klinische Betrachtungsweise, d. h. die Heilung von Krankheiten nach Entfernung des als verdächtig angesprochenen Herdes. Ein auf so unsicheren Faktoren fußendes diagnostisches System konnte bei der wachsenden Bedeutung der Herdinfektion auf die Dauer nicht befriedigen. Gab es nicht andere Zeichen, welche mit genügender Sicherheit auf das unheilvolle Wirken eines Streuherdes hinwiesen?

Schon Pässler wußte von Fernwirkungen auf die verschiedensten Organsysteme. Wie diese Fernwirkungen zustande kommen, ist nicht eindeutig entschieden. Die Frage nach Fernwirkungen eines Streuherdes ist mit den Wechselwirkungen Körper—Infekt ganz allgemein eng verknüpft. Hier ist zunächst an Folgen einer Keimaussaat zu denken. Damit greifen immunbiologische Probleme

in die Fragestellung ein, womit nach jetzigen Vorstellungen über Entzündungsvorgänge pathergische Geschehnisse vordringliche Bedeutung erlangen. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, diese heute zu einem gewissen Abschluß gekommenen genetischen Belange nochmals breiter zu entwickeln.

Wir wissen heute, wo die Fragen noch offenstehen und wo wir uns mit einiger Sicherheit auf Befunde stützen können. Für den Arzt und Kliniker stehen Fragen praktischer Bedeutung mehr im Vordergrunde als solche über letztlich doch fraglich bleibende Wirkungsmechanismen. Wir brauchen Kennzeichen, welche uns schneller als bisher zu gezieltem therapeutischem Handeln kommen lassen. Also wann muß ein Streuherd zu finden sein, wann ist ein chronischer Entzündungsherd Fokus? Wie entscheide ich, daß ich bei mehreren Entzündungsherden primär den rechten therapeutisch angreife. Die Schwierigkeiten zur Lösung dieser Belange liegen darin, daß der Organismus in seinen Ausdrucksmöglichkeiten für ein krankhaftes Geschehen beschränkt ist. Gleiche Symptome können durch eine Vielheit verschiedener krankhafter Bedingungen auftreten. Die üblichen Kennzeichen für eine Kampflage des Organismus wie Fieber — Leukozytose — Senkungsbeschleunigung helfen uns nicht. Wir wissen ja im Einzelfalle nicht, wo ist der Streuherd, wo seine Metastase, wo die Ursache dieser Merkmale. Zum Ziele führt allein differenziertes Suchen. Gibt es nicht unter den Fernwirkungen gewissermaßen spezifisch ausgerichtete, die nur dann möglich sind, wenn die krankhaften Störungen in den kurz erwähnten komplizierten Wechselwirkungen Herdinfekt und Zweitkrankheit bedingt ruhen.

Hier helfen uns die Vorstellungen, welche die Lehre von der Hyperergie entwickelt hat. Eine Zweitkrankheit ist nur bei bestimmter Reaktionslage des Organismus möglich. Die veränderte Reaktionslage entsteht unter den immer wieder einwirkenden Schäden von Seiten des Erstherdes, ganz gleich ob wir an eine Überschwemmung mit Keimen, ihren Toxinen oder auch nur an ihren „bösen Blick" denken. Jedenfalls haben die experimentellen Arbeiten von Rössle, Klinge u. a. gezeigt, daß Dauereinwirkungen fremder Eiweiße die Reaktionsbereitschaft der Gewebe von Grund aus ändern. Um nicht in die heillose Verwirrung zu geraten, die der hier anlehnende Komplex der Allergie geschaffen hat, wollen wir uns nach Ratschow auf die experimentell sichergestellte „andersartige Reaktionsbereitschaft" beschränken. Nach dieser wollen wir suchen und wenn Klinge und Hueck zeigten, daß diese Reaktionen vornehmlich an das Mesenchym gebunden sind, wissen wir durch Ratschow, wie weitgehend gerade das Gefäßsystem Erfolgsorgan für solche pathergischen Vorgänge ist. Wir engen damit unsere Fragestellung dahin ein, welche Beziehungen bestehen zwischen Herdinfekt und Gefäßsystem.

Schon Pässler erkannte, daß Herdinfekte Durchblutungsstörungen in der Peripherie machen und diese wieder von fokalen Herden abhängig,

rückbildungsfähig sind, sobald der schädlich wirkende Herd entfernt ist. Er faßte die Krankheitsbilder unter dem heute überwundenen Begriff der Vasoneurose zusammen. Ratschow hat an Stelle dieses Sammelbegriffs ein nach pathogenetischen Gesichtspunkten ausgerichtetes System der Durchblutungsstörungen geschaffen, dessen weitgehende Bedingtheit durch Fokalherde er unterstreicht. Zeugnis hierfür sind zahlreiche Behandlungserfolge durch Fokusentfernung bei Gefäßstörungen, wie sie in letzter Zeit besonders Gutzeit und Stahl mitgeteilt haben. Hierbei handelte es sich nicht nur um periphere Durchblutungsstörungen. Vielmehr hat Gutzeit gerade auf die Beeinflußbarkeit der Stenokardie hingewiesen. Schwere und schwerste Anfälle von Angina pectoris, ja selbst bei gesicherter Koronargefäßthrombose konnten durch Entfernung des Fokus nachhaltig gebessert, ja beseitigt werden. Wahrscheinlich werden hierbei nicht die organischen Prozesse in den jeweiligen Gefäßen geändert, sondern die sekundär vielleicht fokal ausgelösten funktionellen Engstellungen bzw. Spasmen der Gefäße. Wie Ratschow für die peripheren Durchblutungsstörungen, so nimmt Gutzeit an, daß ein großer Teil der Störungen im Gehirn und Herzmuskel auf Durchblutungsstörungen im Sinne von Angiospasmen beruhen, also funktioneller Natur sind und damit Aussichten auf Beseitigung offen lassen. Wieweit eine solche Fehlleistung an Veränderungen der Feinstruktur des Protoplasmas gebunden sein kann, ist in letzter Zeit viel diskutiert worden. Man hat versucht, die Vorstellungen Eppinger's über die seröse Entzündung hier zu übertragen. Man stellt sich vor, daß die seröse Entzündung selbst wie ein Ödem flüchtig und schnell rückbildungsfähig ist und daß der auffallend schnelle Rückgang klinischer Erscheinungen nach Ausräumung der Herdinfektion auch ohne die Annahme von Spasmen, allein aus dem Vorhandensein einer serösen Entzündung, erklärt werden kann. Jedenfalls befinden wir uns auf einem durch klinische Beobachtungen gesicherten Boden, wenn wir die Frage herausstellen, welche funktionellen oder organischen Veränderungen am Gefäßapparat können wir in einigermaßen konstanter Verknüpfung zu einem Streuherd feststellen. Daß solche als Regelbefund vorhanden sind, ist kaum zweifelhaft, ob sie aber das ganze große Gefäßnetz betreffen oder gebunden an einen nur erst geahnten Lokalisatoreffekt nur in bestimmten Organen oder Gefäßprovinzen auftreten, wissen wir nicht. Anderseits können wir in der arteriellen Strombahn heute keine Einheit mehr sehen. Große, mittlere und kleine Gefäße sind jede für sich funktionelle Einheiten, deren regulatorisches Miteinander und Gegeneinander sich etwa die Waage halten. Wo sollen also unsere Untersuchungen angreifen? Ratschow hat gezeigt, daß nicht anzunehmen ist, daß die periphere Durchblutung der Glieder bzw. der Körperbedeckung grundsätzlich anderen Gesetzen folgt als die der inneren Organe. Er hat weiter Methoden herausgestellt, welche in diesen Gebieten, die infolge ungünstiger Durchblutungsverhältnisse gewissermaßen vereinfachte Bedingungen schaffen,

erlauben, etwas über größere Strombahnen und Endstrombahnen getrennt zu erfahren. Wenn alle Messungen örtlicher Wärmeverschiebungen auf Änderungen der Durchflußgröße und damit auf Weitenschwankungen der größeren Gefäße hinweisen, sind alle Methoden, welche darauf gerichtet sind, die Hautfarbänderungen methodisch auszuwerten, auf die Endstrombahn gezielt. Die Endstrombahn ist in sich wieder keine Einheit. Arteriolen und Präarteriolen (Vorflutgefäße), arterielle Kapillaren und Schaltstück, Venolen und Postvenolen (Nachflutgefäße) sind wieder eigene Funktionsdistrikte, haben also verschiedene Aufgaben im Gesamtspiel regulativer Abläufe. Wie eine Zollschranke liegen vor den Kapillaren die Vorflutgefäße (Ratschow), denen in doppelter Hinsicht ein steuernder und regulierender Einfluß auf die Durchströmung des Haargefäßnetzes zukommt. Diese Gefäße können einmal infolge ihrer Kontraktilität und Erweiterungsfähigkeit die jeweilige Durchflußgröße im Sinne einer Verbrauchsanpassung regulieren, außerdem haben sie die Fähigkeit, die Blutmengen auf kurz geschlossenen Wegen in die Rückflußbecken der Venen gleicher Größenordnung durch arteriovenöse Anastomosen abzuschieben.

Das Zusammenspiel dieser einzelnen Gefäßabschnitte unterliegt einem komplizierten Steuerungssystem, welches zum Teil von höheren Zentren geleitet doch eine weitgehende Autonomie aufweist. Diese ist vor allem für die chemische Steuerung, die als Synergist in die nervale Steuerung eingreift, gesichert. Von den Wirkstoffen, welche zum Teil Hormone, zum Teil Gewebseigenstoffe sind, kennen wir einigermaßen das Azetylcholin und seinen Gegenspieler das Adrenalin. Beide greifen als Antagonisten die Präarteriolen an und stellen sie weit bzw. eng — ihnen parallel wirken an den Kapillaren auch zwei Stoffe, von denen der Erweiterer Histamin als Gewebsstoff entsteht, während der verengernde Gegenspieler Vasopressin hormonalen Ursprungs ist. Weitstellung der Arteriolen bedingt Mehrzufluß in die kapillaren Gebiete, ausgedrückt in einem Anstieg der örtlichen Hautwärme. Gleichsinniges Verhalten der Kapillaren fügt außerdem Rötung der Haut hinzu. Bleiben die Kapillaren eng, strömt der vermehrte Blutfluß schneller, die Haut wird wärmer, ohne zu röten. Enge Arteriolen lassen die Zuflußgröße sinken, trotzdem können z. B. bei Einwirkung äußerer Kälte die Kapillaren weit stehen. Die Haut ist rot, aber kalt, wie wir es alle von Händen beim Schneeballspielen kennen. In den genannten 4 Stoffen haben wir also adäquate Reizstoffe für die einzelnen Provinzen der Endstrombahn. Bei gleichbleibendem Reiz mit diesen Stoffen mußte sich bei gleichen Individuen eine gewisse Standardreaktion finden lassen, von der vielleicht verwertbare Abweichungen zu erhoffen waren. Es war uns nun wiederholt aufgefallen, daß bei Kranken mit gesichertem aktivem Streuherd eine auffallend schwache Ausprägung der reaktiven Hyperämie auftrat. Dies beruht nach unseren jetzigen Vorstellungen auf einer

Einschränkung der kapillaren Erweiterungsfähigkeit. Auf Grund dieser Beobachtung entschlossen wir uns, die Gefäßwirkstoffe als Gefäßteste bei Gesunden und später bei Kranken mit und ohne Fokalinfekte zu prüfen.

Wir fanden bald, daß Histamin mehr als die anderen Substanzen infolge der Lebhaftigkeit seiner Reaktionen zu Aussagen geeignet schien. Mit Histamin stellten Dale und Richards ihre Untersuchungen über Kapillarreaktionen an. An der menschlichen Haut sind die lokalen Histaminreaktionen zuerst von Eppinger und dann weiter von Sollmann und Pilcher, am genauesten von Grant und Thomas Lewis untersucht worden. Letzterer sah zuerst die dreifache Reaktion bestehend in:

a) einer lokalen Gefäßerweiterung der kleinsten Blutgefäße durch direkte Einwirkung des Giftes auf dieselben;

b) einer ausgebreiteten Erweiterung auf die umgebenden Arteriolen durch die Wirkung auf einen lokalen Reflexmechanismus und

c) einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwände durch die Einwirkung des Giftes.

Brisbini schließt nach der Größe des hyperämischen Hofes und der Histaminquaddel auf gute Funktion der Peripherie bei Herzleidenden und Arteriosklerotikern. Stahr beurteilt nach der Intensität der Histaminhyperämie bei Diabetikern die Gefahr von Gangrän und Mortalität. Kaltwell beschreibt Abschwächung und Verspätung der Histaminreaktion bei organischen Affektionen. Bei Akrozyanosen versagt die Wirkung des Histamins auf die Kapillaren überhaupt (Carrier, Martin, Carbonet). Horesji prüfte die Histamin-Adrenalinreaktionen bei Kardiopathien und kam zu dem Schluß, daß bei Myokardaffektionen die hyperämische Phase der Adrenalinreaktion fehlte und die Histaminhyperämie sich verspätete, während die Reaktionen bei Klappenfehlern normal verliefen.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen nach der von Eppinger und Thomas Levis empfohlenen Methode vor. Die Prüfsubstanz wird in einem kleinen Tropfen auf die Haut gebracht und muß mit einer kleinen Nadel ohne Verletzung des Koriums in die obersten Schichten eingedreht werden. Um stets denselben Druck auszuüben, nahmen wir eine 2 ccm-Rekordspritze mit einer 17er Kanüle und ließen diese in eigener Schwere auf der Teststelle stehen, dann drehten wir die Nadel 3mal im Halbkreis hin und her. Der Tropfen wurde nach 10 Sekunden entfernt und die Haut beobachtet. Die Unterschiede der Dauer und des Druckes, den wir auf die Haut ausübten, sind sicher nicht die Quelle großer Fehler gewesen, da man sich diesbezüglich bei der großen Zahl der vorgenommenen Teste eine fast absolute Gleichmäßigkeit anerzieht. Wir beobachteten bei den einzelnen Gefäßtesten Latenz- und Abklingzeit sowie die Größe der auftretenden Hyperämie bzw. Anämie. Quaddelerscheinungen ließen wir unberücksichtigt. Als Teststelle wählten wir die Haut links und rechts seitlich der Wirbelsäule im Interskapularraum. Wir verabreichten stets das gleiche Histamin (Imido Roche), das gleiche Adrenalin (Suprareninlösung 1:1000), Azetylcholin (Roche), für Vasopressin nahmen wir Tonephin.

Mit Hilfe dieser Prüfsubstanzen untersuchten wir den Reaktionsablauf bei Kranken mit normal reagierendem Gefäßsystem, bei denen Fokalinfekte oder periphere Durchblutungsstörungen nicht nachzuweisen waren, bei infektiösen Erkrankungen wie Scharlach, Grippe und Diphtherie, schließlich bei Kranken mit Fokalinfekten vor und nach deren Beseitigung.

Bei der ersten Versuchsreihe von 30 Patienten im Altersdurchschnitt von 33 Jahren kamen wir zum folgenden Ergebnis: Die Hyperämie beim Histamin trat in den ersten 20 Sekunden auf bis auf 3 Kranke, die eine Latenzzeit von 30—40 Sekunden aufwiesen. Als Durchschnittslatenzzeit konnten wir 13 Sekunden errechnen. Die Rötung erreichte ihr Maximum in 5 Minuten und einen größten Durchmesser von 35,8 mm durchschnittlichen Wertes. Unter den 30 Versuchspersonen war keine, die nur einen Größendurchmesser unter 25 mm erreichte. Für die Abklingzeit sahen wir als unterste Grenze der Norm 25 Minuten an. In den meisten Fällen sahen wir eine Abklingzeit von mehr als 30 oder mindestens 30 Minuten. Der Wert bewegte sich zwischen 25 und 45 Minuten, während der Durchschnitt bei 31 Minuten lag.

Beim Adrenalin trat die Hyperämie nach einem durchschnittlichen Wert von 15 Sekunden auf, nur einmal zeigte sie eine längere Latenz von 30 Sekunden. Sie erreichte eine Größe von einem Durchmesser von 19 mm durchschnittlichen Wertes, wobei wir stets nur den größten Durchmesser berücksichtigten. Die Anämie entwickelte sich in den ersten 2 Minuten, meist einen Durchmesser von 5 mm erreichend. Abweichungen in der Größe der Anämie haben wir kaum wahrgenommen. Der Wert der Abklingzeit der Hyperämie bewegte sich zwischen 7 und 28 Minuten, als Durchschnittswert galten 18 Minuten. Die hyperämische Phase schwand stets schneller als die anämische Phase.

Azetylcholin zeigte die gleiche Durchschnittslatenzzeit von 15 Sek. Die Hyperämie erreichte einen Durchschnittsdurchmesser von 24 mm und eine Abklingzeit nach 16 Minuten durchschnittlichen Wertes. Wie beim Histamin entwickelte sich auch hier nach 2—3 Minuten eine Quaddel, die aber nie die Größe der Histaminquaddel erreichte. Sie blieb unberücksichtigt, da keine Besonderheiten wahrzunehmen waren,

Tonephin, das stets die am wenigsten ausgeprägte Hyperämie entwickelte, zeigte im Reaktionsablauf eine Durchschnittslatenzzeit von 19 Sekunden, einen durchschnittlichen größten Durchmesser von 14 mm und eine Durchschnittsabklingzeit von 12 Minuten. Auch hier tritt eine Anämie nach 4 Minuten auf, die aber so gering ist, daß sie ebenfalls unberücksichtigt blieb, da sie wegen ihrer Geringfügigkeit keine wesentlichen Abweichungen von der Norm zeigen konnte. Bei 8 Versuchspersonen, die eine infektiöse Erkrankung durchgemacht hatten und sich im Stadium der Rekonvaleszenz befanden (Di 2, Grippe 3, Scharlach 3), konnten wir im Reaktionsverlauf der Gefäßteste keine Abweichungen von den hier

aufgestellten Durchschnittswerten von Größe, Latenz- und Abklingzeit feststellen.

Anders bei Kranken mit nachgewiesenen Fokalinfekten, besonders an den Tonsillen und Zähnen. Die 3. Versuchsreihe enthält Kranke mit nachgewiesenem Fokalinfekt. Bei 30 Versuchspersonen kamen wir zu dem Ergebnis, daß sich hinsichtlich Latenzzeit, Größe und Abklingzeit Unterschiede gegenüber unseren normalen Versuchspersonen ergaben. Zeigte sich bei diesen mit normal reagierendem Gefäßsystem eine Latenzzeit von kaum 25 Sekunden, so erwiesen sich hier Latenzzeiten bis zu 60 Sekunden und noch mehr. Wir kamen zu einer Durchschnittslatenzzeit von Histamin auf 30 Sekunden. Auch die Größe der Hyperämie nahm ab, sie erreichte nur einen Durchschnittsdurchmesser von 21,4 mm. Die Abklingzeit der Reaktion belief sich auf 18,7 Minuten.

Auch die hyperämische Phase des Adrenalins zeigte eine Verlängerung der durchschnittlichen Latenzzeit auf 26,8 Sekunden, eine Abnahme des durchschnittlichen größten Durchmessers auf 13,2 mm, die Abklingzeit belief sich im Durchschnitt auf 10,1 Minute.

Die Azetylcholinhyperämie zeigte eine durchschnittliche Latenz von 23,5 Sekunden, einen größten Durchmesser von 16,5 mm und eine Abklingzeit von 10,3 Minuten durchschnittlichen Wertes.

Wie all die anderen Gefäßteste, so zeigte auch Tonephin eine geringe Abweichung in seinen Durchschnittswerten, die Latenzzeit belief sich auf

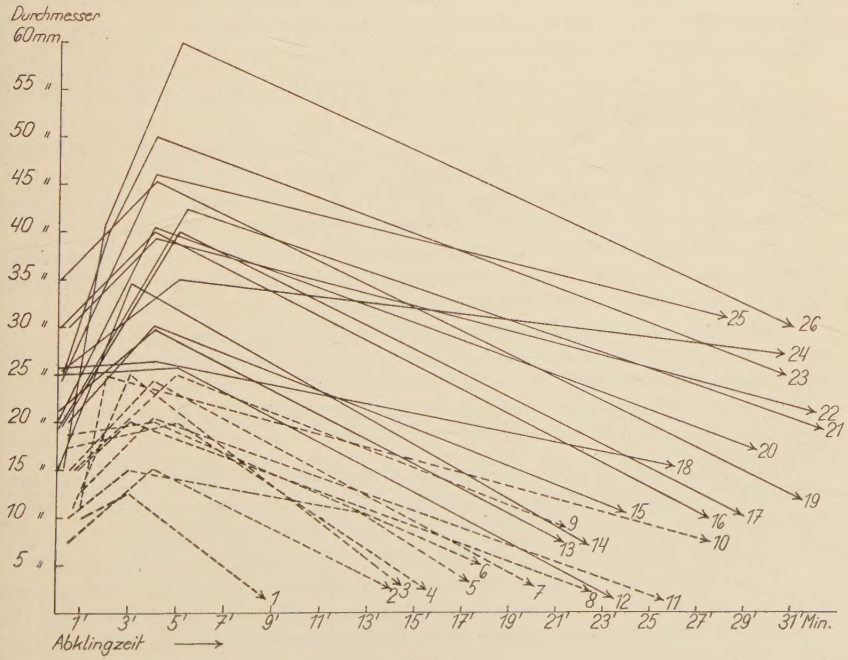

Abb. 1

25 Sekunden, die Größe auf 9,8 mm Durchmesser, die Abklingzeit betrug 4,8 Minuten. Zum näheren Verständnis dieser Befunde verweisen wir auf Abb. 1. Sie zeigt eine kurvenmäßige Darstellung der uns wichtigen Histaminreaktion bei Kranken mit und ohne Fokalinfekte. Wir berücksichtigten nur den größten Durchmesser der Histaminhyperämie. Auf der Ordinate sind die Durchmesser in Millimeter eingetragen, auf der Abszisse die Verweildauer der hyperämischen Phase in Minuten ausgedrückt. Wir sehen bei diesen Kurven, die wir numeriert haben, sehr große Unterschiede. Nummer 12—26 sind Kurven, die sehr hoch liegen, einen Durchmesser von 30—60 mm erreichen, eine geringe Latenzzeit aufweisen und eine lange Verweildauer bis 30 Minuten und darüber zeigen. Es handelt sich hierbei durchweg um Kranke, bei denen ein Fokalinfekt, sei es an den Tonsillen oder an den Zähnen, nicht nachgewiesen werden konnte. Diesen Kurven stehen andere gegenüber (Nr. 1—11), die tiefer liegen und nur einen Durchmesser von 15—25 mm aufweisen. Sie haben meist eine längere Latenzzeit und klingen sehr viel schneller ab. In den meisten Fällen ist die Hyperämie schon nach 20 Minuten vollkommen verschwunden. Es kann kein Zufall sein, daß gerade bei diesen Patienten durchweg ein Fokalherd an den Zähnen in Form von Wurzelgranulomen oder an den Tonsillen in Form einer eitrigen, chronischen Tonsillitis nachgewiesen wurde.

In unserer 4. Versuchsreihe prüften wir mit Hilfe unserer Gefäßteste die Reaktionen bei Kranken mit Fokalinfekten vor und nach Beseitigung des schädlichen Herdes und kamen wiederum zu auffälligen Ergebnissen.

1. Ch. M., 24 Jahre alt. Klinische Diagnose: Hypotonische Kreislaufregulationsstörung bei fokalem Dentalinfekt.

Die Histaminhyperämie zeigt eine Latenz von 1 Minute, als größter Durchmesser 25 mm und eine Abklingzeit von 20 Minuten. Nach Entfernung des dentalen Infektes tritt die Hyperämie bereits nach 20 Sekunden auf, erreicht eine Größe von 35:30 mm, klingt nach 35 Minuten erst ab.

Beim Adrenalin tritt der anämische Hof sofort in Erscheinung, erreicht einen Durchmesser von 6 mm. Nach Entfernung tritt er erst nach 3 Minuten auf. Die hyperämische Phase zeigt keine Besonderheiten.

Die Hyperämie des Azetylcholins tritt nach 10 Sekunden auf, erreicht eine Größe von 15:10 mm, schwindet bereits nach 7 Minuten. Nach Entfernung des Herdes keine Änderung.

2. E. L., 27 Jahre alt. Klinische Diagnose: Kreislaufregulationsstörung bei dentalem Infekt.

Die Histaminhyperämie, die vor der Entfernung des dentalen Infektes nach 1 Minute 15 Sekunden auftritt, eine Größe von 25:15 mm mißt und nach 15 Minuten schwindet, zeigt nach Entfernung des dentalen Infektes eine Latenz von 25 Sekunden, eine Größe von 30:20 mm und Abklingzeit von 25 Minuten.

Beim Adrenalin treten anämischer Hof und eine schwache Rötung nach 1 Minute auf, die nach Herdsanierung bereits nach 15 Sekunden erscheinen. Die Hyperämie blieb nach wie vor dieselbe. Die Abklingzeit verlängert sich von 7 auf 24 Minuten.

Die Azetylcholinhyperämie erreicht zunächst nur eine Größe von 15:10 mm, nach Herdsanierung mißt sie 25:15 mm.

Tonephin zeigte anfangs nur eine 4-mm-Rötung, die nach 3 Minuten schwand. Nach Entfernung des dentalen Infektes mißt sie 12:12 mm und klingt erst nach 7 Minuten ab.

3. M. Sch., 13 Jahre alt. Klinische Diagnose: Kreislaufregulationsstörung bei Akrozyanose und chronischer Tonsillitis.

Die Histaminhyperämie hat nach wie vor der Tonsillektomie eine Latenzzeit von 25 Sekunden, erreicht eine Größe von 24:27 mm, nach der Tonsillektomie 35:15 mm. Die Abklingzeit verlängert sich von 21 auf 35 Minuten. Adrenalin zeigte keine Veränderung vor und nach der Tonsillektomie.

Azetylcholin dagegen wies vor der Tonsillektomie eine Hyperämie von 10 mm auf, nach der Tonsillektomie eine Größe von 30:15 mm.

Tonephin zeigte keine Besonderheiten.

4. H. Pf., 17 Jahre alt. Klinische Diagnose: Subfebrile Fokaltoxikose bei chronischer Tonsillitis.

Die Histaminhyperämie hat zunächst eine Latenzzeit von 50 Sekunden, die sich nach der Tonsillektomie auf 10 Sekunden verkürzt. Der Durchmesser von 20 mm wird 35:25 mm groß. Die Abklingzeit verlängert sich von 24 auf 30 Min.

Adrenalin zeigte nur eine ganz schwache hyperämische Phase von 10 mm Durchmesser, die sich auch nach der Tonsillektomie nicht ändert.

Azetylcholin zeigt vor und nach der Tonsillektomie keinen Unterschied im Reaktionsablauf, Tonephin ebenfalls nicht.

5. A. S., 33 Jahre alt. Klinische Diagnose: Herdnephritis bei chronisch eitriger Tonsillitis. Die Latenzzeit der Histaminhyperämie bleibt vor und nach der Tonsillektomie gleich (15 Sekunden). Die Größe ändert sich von 20:15 mm auf 30:20 mm. Die Abklingzeit von 17 auf 25 Minuten. Im Reaktionsverlauf von Adrenalin, Tonephin und Azetylcholin treten keine besonderen Veränderungen nach und vor Sanierung des Herdes auf.

6. O. H., 35 Jahre alt. Klinische Diagnose: Chronische Arthritis, Zahnwurzelgranulom als dentaler Infekt.

Die Latenzzeit der Histaminhyperämie blieb vor und nach Herdsanierung gleich (30 Sekunden). Die Größe änderte sich von 20:15 mm auf 35:25 mm. Die Abklingzeit verlängerte sich von 18 auf 30 Minuten.

Beim Adrenalin wäre zu vermerken, daß die Hyperämie (15:15 mm) keine Veränderung aufwies, aber statt nach 9 Minuten erst nach 20 Minuten schwand.

Die Azetylcholinrötung zeigte vor wie nach Entfernung des Infektes keine Änderung der Latenz, ihre Größe änderte sich von 10:10 mm auf 25:10 mm. Die Abklingzeit blieb mit 13 Minuten dieselbe.

Tonephin zeigte keine Veränderung.

7. M. B., 31 Jahre alt. Klinische Diagnose: Subakute Infektarthritis bei chronischer Tonsillitis.

Die Histaminhyperämie tritt zunächst nach 35 Sekunden auf. Nach der Tonsillektomie nach 15 Sekunden. Die Größe änderte sich von 25:15 mm auf 35:15 mm. Die Abklingzeit verlängerte sich von 17 auf 25 Minuten.

Die hyperämische Phase beim Adrenalin hatte vor der Tonsillektomie eine Latenzzeit von 40 Sekunden, nach der Tonsillektomie von 20 Sekunden. Die Größe änderte sich nicht (9:7 mm). Die anämische Phase, anfangs 6:5 mm, trat nach der Tonsillektomie 4:4 mm weniger in Erscheinung. Die Azetylcholinhyperämie zeigte eine Verkürzung der Latenzzeit von 30 auf 20 Sekunden, die anfängliche Größe von 15:4 mm wird nach der Tonsillektomie 20:10 mm.

Tonephin zeigte keine Besonderheiten.

8. Rudolf L., 20 Jahre alt. Klinische Diagnose: Akute Polyarthritis und Tonsillitis als Fokalinfekt.

Die Hyperämie beim Histamin tritt nach 15 Sekunden auf und mißt eine Größe von 25:18 mm. Nach der Tonsillektomie bleibt die Latenzzeit dieselbe. Die Größe mißt 23:20 mm. Die Abklingzeit verlängert sich von 15 auf 20 Min.

Die Adrenalinrötung und -anämie zeigten keine Veränderungen.

Die Azetylcholinhyperämie zeigte nach der Tonsillektomie eine Vergrößerung von 15:15 mm auf 30:20 mm.

Tonephin zeigte kaum eine Abweichung.

9. Willi K., 17 Jahre alt. Klinische Diagnose: Chronische Nephritis, chronische Tonsillitis. Die Latenzzeit der Histaminhyperämie verkürzt sich nach der Tonsillektomie von 25 auf 15 Sekunden, die Größe ändert sich von 20:15 mm auf 30:20 mm, die Abklingzeit wird von 15 auf 20 Minuten verlängert.

Beim Adrenalin tritt vor der Tonsillektomie eine nicht zu messende Rötung auf. Nach der Herdsanierung erreicht sie eine Größe von 15:10 mm. Die Abklingzeit verlängert sich von 4 auf 15 Minuten.

Die Azetylcholinrötung, anfangs nur eine Größe von 15:10 mm erreichend, wird 25:15 mm groß, die Abklingzeit wird von 5 auf 11 Minuten verlängert.

Tonephin zeigte keine Veränderung.

10. Charlotte N., 40 Jahre alt. Klinische Diagnose: Fokaltoxicose, chronische Tonsillitis. Die Latenzzeit von der Histaminhyperämie verkürzt sich von 45 Sekunden auf 30 Sekunden. Die Größe ändert sich nach der Tonsillektomie von 15:15 mm auf 25:15 mm. Die Abklingzeit wird von 18 Minuten auf 25 Minuten verlängert.

Beim Adrenalin zeigt die hyperämische Phase keine Veränderung, die anämische dagegen, anfangs 6:5 mm, erreicht nur eine Größe von 4:3 mm.

Beim Azetylcholin und Tonephin keine besonderen Veränderungen.

Abb. 2

Wir verweisen auf Abb. 2. Wir sehen hier kurvenmäßig dargestellt, wie sich die Histaminhyperämie in Latenzzeit, Verweildauer und Größe des Durchmessers vor und nach Herdsanierung ändern, Einzelheiten ergeben die vorstehenden Protokolldaten. Die jeweils zusammengehörigen Kurven haben wir mit gleichen Zahlen bezeichnet. Wir haben wieder

nur den größten Durchmesser der Histaminhyperämie berücksichtigt. Die stets tiefer liegende von den beiden zusammengehörigen Kurven ist die Messung der Hyperämie vor der Entfernung des Fokalinfektes, die höhergelegene die Messung nach Entfernung des Herdes. Erreichte die Hyperämie vor Entfernung des Fokalinfektes immer nur einen größtmöglichen Durchmesser von 10 bis 25 mm, nimmt sie nach Entfernung des Fokalinfektes einen Durchmesser an, der um etwa 10—15 mm größer ist. Es ändert sich auch die Verweildauer und die Latenzzeit. Während die Verweildauer bei vorhandenem Fokalinfekt meist eine sehr kurze ist, nimmt sie nach Entfernung des Fokalinfektes zu, die Latenzzeit dagegen wird kürzer. Besonders deutlich kommt das eben Gesagte in den Kurven 3a und 3b zum Ausdruck. Vor Entfernung des Fokalherdes beträgt sie 1 Minute, nach Entfernung des Fokalinfektes 15 Sekunden. Diese Unterschiede in der Latenz haben wir öfters beobachten können, sie waren aber nicht Regel. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Kranken mit nachgewiesenen Fokalinfekten eine längere Latenzzeit aufwiesen als die Patienten ohne Fokalinfekt. Ebenfalls war dieVerweildauer kürzer als bei Gesunden. Wie Notthaas in seiner Arbeit über Physiologie der dermographischen Erscheinungen dargestellt hat, ist hinsichtlich der Verweildauer die Durchblutungseinstellung als maßgebender Faktor erkannt, insofern, als sie abhängig ist von der Dauer der Anwesenheit der H-Substanz und der Schnelligkeit ihres Abtransportes und eventuell Abbaues durch den Blutstrom, während für die Länge der Latenzzeit Vorgänge des Zellstoffwechsels (Diffusionsgeschwindigkeit) diese vorwiegend beeinflussen. Die Bedeutung der Änderung von Latenzzeit und Verweildauer der dermographischen Erscheinungen bei den verschiedensten Krankheiten führt Nothaas dahin aus, daß sich durch diese Methoden jene Symptomenkomplexe meßbar erfassen lassen, deren Hauptauswirkungsgebiet die Gefäßperipherie ist.

Bei der Adrenalinreaktion kam zuweilen vor Entfernung des Fokalinfektes die anämische Phase mehr zum Ausdruck als nach der Entfernung des Fokalinfektes. Diese Erscheinungen konnten wir mehrmals beobachten, doch scheinen sie nicht sicher an einen Fokalherd gebunden zu sein. In anderen Fällen blieben sich die anämischen Reaktionsphasen bei Adrenalin vor und nach Ausschaltung des Fokalherdes ziemlich gleich, sie zeigten zum mindesten keine großen Schwankungen. Die hyperämische Reaktionsphase beim Adrenalin zeigte individuell eine so große Schwankungsbreite, daß sie uns nicht verwertbar scheint. (Vergleiche Abb. 3.) Die hellgezeichneten Areale sollen die anämische Zone, die dunkelgezeichneten die hyperämische Zone der Adrenalinreaktion vor und nach Entfernung der Fokalherde darstellen. In der ersten Säule ist ein durchschnittlicher Wert für die anämische wie auch für die hyperämische Zone gezeichnet. In den folgenden 4 Fällen sehen wir das Umschlagen der anämischen Phase. Die Anämie erreicht einen Durchmesser, der über dem Durchschnittswert aller untersuchten Kranken liegt, während

nach Entfernung des fokalen Infektes ein Kleinerwerden der anämischen Phase deutlich wird. In den folgenden Fällen zeigt sich dieser Umschlag der Adrenalinreaktion nicht.

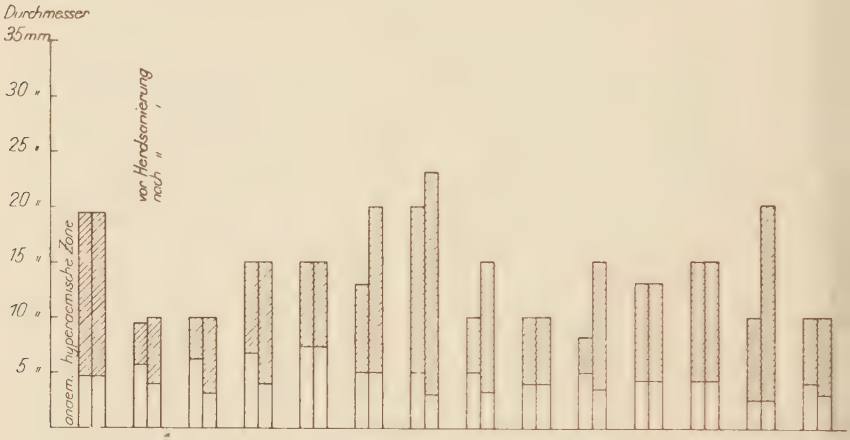

Abb. 3

Vergleichen wir an unseren Fällen die Hyperämie von Histamin, Azetylcholin und Adrenalin: Die Größen des hyperämischen Hofes stehen gegenseitig in keiner zahlenmäßigen Korrelation, es scheint aber, daß dort, wo eine große Fläche der Histaminhyperämie vorhanden ist, auch die Hyperämie bei Adrenalin als auch beim Azetylcholin größer auftritt. Über das Adrenalin können wir zusammenfassend sagen, daß die Hautreaktion auf diesen Test (wie sie sich uns in Farbenwechsel und Durchblutung im Bezirke um den Einstich herum zeigen) durchschnittlich in allen unseren Beobachtungen ziemlich gleich verlaufen. Wir konnten keine wesentlichen Abweichungen feststellen, aus welchen sich schließen ließe, daß der terminale Abschnitt des Gefäßsystems seine Reaktionsfähigkeit auf Adrenalin richtungsgebend ändern würde.

Anders beim Histamin. Aus seinem Reaktionsablauf auf der Haut sahen wir bei Kranken mit Fokalinfekten, die als Streuherde aktiv waren, eine sehr träge Reaktion von geringer Ausbreitung.

Die Deutung unserer Befunde liegt in der Beantwortung der Frage, warum ist die Weitbarkeit der Endstromgefäße unter Einwirkung eines Streuherdes herabgesetzt. Hier gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder stehen die Endstromgefäße bereits maximal weit, befinden sich also nach dem Stufengesetz Rickerts im 3. Reizstadium der Dauerdilatation oder die Endstromgefäße stehen unter abnorm starken Verengerungsimpulsen. Die erste Annahme wäre nur richtig, wenn wir entweder gleichzeitig eine Erwärmung der Peripherie fänden oder aber bei isolierter Weitstellung der Kapillaren Rötung bzw. Zyanose. Die Glieder

der von uns untersuchten Kranken sind aber, wie eingangs erwähnt, blaß und kalt. Das führt zwangsläufig zur Annahme abnormer Verengerungsimpulse. Solche können einmal nerval und zum anderen chemisch bedingt sein. Die nervale Komponente müßte in einer Verstärkung der Sympathikuseffekte bestehen. Kennen wir Beziehungen eines chronischen Infektes zu abgeänderten sympathischen Inervationsreaktionen? Diese Frage ist heute zu bejahen. Stöhr und nach ihm Sunder-Plassmann haben gezeigt, daß sowohl Ganglienzellen wie terminales Retikulum bei chronischen Infektionen unter Einwirkung gewisser Lokalisatoreffekte mit in das entzündliche Geschehen hineingezogen werden. Man findet dann schwere Destruktionen der Ganglienzelleiber und auch entzündliche Veränderungen in den Achsenzylindern des terminalen Retikulums. Solche Ganglionitiden bedingen verstärkte sympathische Effekte, welche sich an den peripheren Gefäßen in einer Dauerkontraktion äußern müßten. Gerade die Endstrombahn aber, an der wir unsere Reaktionen beobachtet haben, untersteht den Einflüssen des zentralen Sympathikus nur bedingt. Die Endstrombahn ist, wie wir oben erwähnten, weitgehend autonom, und würde solchen sympathischen Mehrreizen kaum auf die Dauer folgen, vor allem nicht in dem Maße, wie wir es aus dem Widerstand der Kapillaren gegenüber Histamin schließen müssen. Damit werden wir auf die stofflichen Anteile im Steuervorgang der Endstromgefäße gelenkt. Sind die chemischen Verengerer Vasopressin und Adrenalin in erhöhtem Maße wirksam? Nach dem Ausfall unserer Testproben kann das für einen Teil der Fälle eine Rolle mitspielen, einzelne Kranke reagierten auf Adrenalin und Vasopressin verstärkt. Als einzige Erklärung reichen diese inkonstanten Befunde aber nicht aus. Was also verengert beim chronischen Infekt die Endstromgefäße? Bei dieser Frage lenkt sich unser Blick zwangsläufig auf die von Volhard entwickelten und begründeten Vorstellungen über die Bedingtheit der akuten diffusen Glomerulonephritis durch eine allgemeine Ischämie auf fokal-toxischer Grundlage. Was wir gesehen und gefunden haben ist ja im Grunde das Gleiche in abgeschwächter Form und schafft vielleicht die für alle biologischen Vorgänge zu postulierenden fließenden Übergänge zu dem Höchstmaß der General-Ischämie, wie wir sie von der Nephritis her kennen. Damit landen wir bei den stofflichen Produkten des chronischen Infektes selbst, welche als artfremdes Eiweiß den Organismus überschwemmen und seine Reaktionsbereitschaft in die Bedingungen des Pathergischen überhaupt und des Angiopathergischen im speziellen verschieben. Die erhöhte Verengerungsbereitschaft der Endstromgefäße ist der Ausdruck einer erfolgten Sensibilisierung. Unser Befund gewinnt damit allgemeinere Bedeutung und wir halten uns für berechtigt, ihn als einen Test auf sensibilisierende, d.h. aktive fokal-toxische Entzündungsherde anzusprechen. Wir können heute zwar noch nicht mit Sicherheit einen Streuherd ausschließen, wenn die Histamin-Hautreaktion nicht unter den von uns gefundenen Minimalwerten liegt. Dafür spielen

individuelle Reaktionsschwankungen eine zu große Rolle. Wenn aber die Histamin-Hautreaktion zeitlich und gebietlich in den Bereich der Minimalzahlen fällt, dann ist es geboten, nach einem streuenden, d. h. toxinabgebenden Infektionsherd zu suchen bzw. bei Feststellung eines solchen, ihn als ursächlichen Übeltäter zu entfernen.

Zusammenfassung.

1. Es werden auf Grund des Schrifttums die bekannten Beziehungen zwischen Herdinfekt und Gefäßsystem kurz dargestellt.

2. An 68 Gesunden und Kranken werden die Reaktionen der Hautgefäße auf Histamin, Azetylcholin, Vasopressin und Adrenalin geprüft und beschrieben.

3. Der Ausfall der einzelnen Reaktionen unterliegt relativ großen individuellen Schwankungen, ist aber bei ein und derselben Person weitgehend konstant.

4. Zwischen Gesunden und Kranken lösen vor allem Histamin und Adrenalin Unterschiede in der Reaktionsstärke aus. Es fällt auf, daß alle Kranken mit einer deutlich abgeschwächten Histaminreaktion (gemessen wurde Latenzzeit, Verweildauer und größter Durchmesser) und dann solche mit erhöhter Adrenalinreaktion nachweisbare Fokalherde aufweisen.

5. Nach Entfernung dieser Infektherde gehen die Kutanreaktionen auf Histamin und Adrenalin in die Bereiche der Normreaktionen zurück.

6. Der Befund einer hochgradig abgeschwächten Histaminkutanreaktion scheint durch erhöhte Verengerungsimpulse bedingt zu sein, welche die Endstrombahn mit dem Toxineiweiß des Herdes treffen.

7. Die Reaktion kann bei Nachweis mit guter Sicherheit für Annahme eines aktiven Streuherdes verwertet werden.

Literaturverzeichnis.

1. Bieling, Kongreßzbl. **1930**. — 2. Essen und Kapell, Z. klin. Med. **135**, H. 4 und 5. — 3. Gutzeit, Kongreßzbl. **92** (1938); Med. Klin. **1937** I, 721, 757. — 4. Horesjsi und Aron, Z. exper. Med. **1936**, 99. — 5. Krogh, Anatomie und Physiologie der Kapillaren (Berlin 1929). — 6. Lewis, Die Blutgefäße der menschlichen Haut (London 1929). — 7. Nothaas, Z. exper. Med. **102** (1938). — 8. Pässler, Kongreßzbl. inn. Med. **1930**, 398. — 9. Ratschow, Die peripheren Durchblutungsstörungen (Dresden 1939). — 10. Rosenow, Kongreßzbl. inn. Med. **1930**. — 11. Schön, Zbl. inn. Med. **1931** II, 1122. — 12. Schön, Münch. med. Wschr. **1931**, 1632. — 13. Scheurer und Bauer, Z. exper. Med. **104**, H. 3 (1939). — 14. Stahl, Med. Klin. **1937** II, 1121 und 1172.

Lebenslauf.

Am 26. Dezember 1912 wurde ich, Minna Hulda Lieselotte Brügge, als Tochter des Kaufmanns Ferdinand Brügge zu Nordhausen geboren. Ich besuchte das Oberlyzeum in Nordhausen und bestand Ostern 1932 die Reifeprüfung. Anschließend studierte ich an der Universität Marburg Medizin. Im August 1934 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Ich studierte in Göttingen, Düsseldorf und Halle, wo ich am 19. November 1937 das Medizinische Staatsexamen bestand. Als Medizinalpraktikantin war ich in der medizinischen Universitätsklinik Halle. Am 10. Dezember 1938 erhielt ich die Bestallung als Ärztin. Zur Zeit bin ich Volontärassistentin an der Medizinischen Klinik Halle.